



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEIVID DE SOUZA SILVEIRA

**VACINAÇÃO COM BCG, PRESENÇA DE CICATRIZ VACINAL E HISTÓRIA
DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM INFECÇÃO
PELO HIV**

FLORIANÓPOLIS

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

DEIVID DE SOUZA SILVEIRA

**VACINAÇÃO COM BCG, PRESENÇA DE CICATRIZ VACINAL E HISTÓRIA
DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM INFECÇÃO
PELO HIV**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito para a obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Aroldo de Carvalho
Prohmann.

FLORIANÓPOLIS – SC

2020

VACINAÇÃO COM BCG, PRESENÇA DE CICATRIZ VACINAL E HISTÓRIA DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM INFECÇÃO PELO HIV

Deivid Silveira de Souza²; deividdesouzasilveira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9544-7996>; <http://lattes.cnpq.br/3609149608498980>

Aroldo de Carvalho Prohmann¹; aroldodecarvalho@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7306-1128>; <http://lattes.cnpq.br/8982772329270938>

Trabalho realizado no Centro de Ciências da Saúde, Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

(1) Professor Titular do Departamento de Pediatria, Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

(2) Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

Contribuição substancial na concepção e delineamento do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação de dados, na escrita do artigo e aprovação final da versão a ser submetida²;

Concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação de dados, revisão crítica do conteúdo intelectual relevante e aprovação final da versão a ser submetida¹.

Declaração de Interesses: Nada a declarar.

Financiamento: Nada a declarar.

Contagem de palavras do texto principal: 2643 palavras.

Contagem de palavras do resumo: 237 palavras.

Número de tabelas e figuras: 2 tabelas.

Corpo textual organizado segundo normativas do JORNAL DE PEDIATRIA
(Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria)

RESUMO

Introdução: Tem-se observado uma associação frequente entre tuberculose e infecção pelo HIV, sendo imprescindível para o controle da coinfeção a integridade do sistema imunológico.

Objetivo: Verificar a cobertura vacinal com BCG, presença de cicatriz e história de tuberculose ou contato em crianças e adolescentes que vivem com HIV.

Métodos: Estudo descritivo, realizado de 01 de janeiro a 30 de novembro de 2019, com crianças e adolescentes de zero e 15 anos de idade, comprovadamente infectados pelo HIV, em um serviço de referência do Estado de Santa Catarina, Brasil. Analisou-se a vacinação, cicatriz de BCG, história e contato de tuberculose. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP).

Resultados: Dos 42 participantes do estudo, 24 (57,1%) eram do sexo masculino e 18 (42,9%) feminino. A média de idade foi de 9,1 anos; com mediana em 10,5. A comprovação de vacinação foi demonstrada em 100% dos pacientes e em 38 (90,4%) observou-se cicatriz do BCG. Dois pacientes (4,8%), na faixa etária entre 10 e 14 anos de idade, apresentaram história de contato com caso de tuberculose, ambos com presença de cicatriz do BCG e teste tuberculínico não reator (< 5mm). Nenhum paciente teve tuberculose doença.

Conclusão: Todas as crianças e adolescentes foram vacinados com BCG e 4 (9,5%) não apresentavam cicatriz vacinal. Nenhum paciente teve história prévia de tuberculose e os 2 (4,8%) que tiveram contato tinham prova tuberculínica não reagente.

Palavras-chaves: *Vacina BCG. Infecções por HIV. Tuberculose. Pediatria.*

ABSTRACT

Introduction: A frequent association between tuberculosis and HIV infection has been observed, and the integrity of the immune system is essential for the control of co-infection.

Methods: A descriptive study, conducted from January 1 to November 30, 2019, with children and adolescents from zero and 15 years old, infected with HIV, in a reference service in the State of Santa Catarina, Brazil. Vaccination, BCG scar, history and contact with tuberculosis were analyzed. The project was approved by the Human Research Ethics Committee.

Results: Of the 42 study participants, 24 (57.1%) were male and 18 (42.9%) female. The average age was 9.1 years; with a median of 10.5. Evidence of vaccination was demonstrated in 100% of patients and in 38 (90.4%) BCG scarring was observed. Two patients (4.8%), aged between 10 and 14 years old, had a history of contact with a tuberculosis case, both with the presence of a BCG scar and a non-reactive tuberculin test (<5mm). No patient had tuberculosis disease.

Conclusion: All children and adolescents were vaccinated with BCG and 4 (9.5%) had no vaccine scar. No patient had a previous history of tuberculosis and 2 (4.8%) who had contact had non-reactive tuberculin test.

Key-words: BCG Vaccine. HIV Infections. Tuberculosis. Pediatrics.

INTRODUÇÃO

A vacina de Bacilo Calmette-Guérin (BCG) recebe esse nome em homenagem aos primeiros cientistas a estudarem o *Mycobacterium bovis*, com o objetivo de utilizarem uma cepa atenuada desta bactéria no desenvolvimento de uma vacina para tuberculose. Os estudos iniciados em 1908 culminariam na primeira versão da vacina em 1921, entretanto, a vacina só foi considerada segura em 1948 no primeiro congresso internacional de BCG em Paris, mesmo sem qualquer estudo que comprovasse sua eficácia. A vacina inicialmente era administrada por via oral e, após modificações preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), passou a ser utilizada por via intradérmica. No ano de 1974 o BCG foi incluído ao Programa Expandido de Imunização da OMS. Atualmente, estima-se que mais de 100 milhões de crianças recebam a vacina anualmente.¹

No Brasil, a vacinação com o BCG é recomendada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, sendo de aplicação ao nascimento, ainda na maternidade, preferencialmente antes das 12 primeiras horas de vida, podendo ser realizada até os cinco anos de idade incompletos. A aplicação é feita de maneira consensual, intradérmica, na região deltoidea direita, para padronização e melhor verificação do processo cicatricial por profissionais da saúde. A evolução da lesão cicatricial é descrita por fases distintas, inicialmente como uma nodulação local cerca de quatro semanas após a aplicação, seguida por uma fase de pústula, ulceração da ferida e, entre seis a 12 semanas, cicatrização da lesão com formação de crosta.^{2,3} Atualmente não está indicada a revacinação de crianças comprovadamente vacinadas que não apresentem cicatriz após o processo inflamatório local, pois estudos comprovam que a presença ou não da cicatriz não indica necessariamente a resposta à vacina.^{3,4}

Em países onde a incidência de tuberculose é elevada, como é o caso do Brasil, a OMS recomenda a utilização do BCG ao nascimento também para crianças expostas verticalmente ao HIV, apesar de alguns estudos realizados na África demonstrarem um

risco maior de eventos adversos nesse grupo populacional.^{5,6,7} A vacina está contraindicada caso a criança já apresente sintomas de imunodeficiência ao nascimento.^{3, 8, 9}

A eficácia do BCG na proteção contra tuberculose (TB) pulmonar foi analisada em diversos estudos a partir de 1930 e os resultados encontrados foram discutíveis, variando entre 0 a 80%. Quanto às formas graves, os resultados se mostraram consensuais, como na TB miliar e meníngea, formas disseminadas da doença, onde o nível de proteção variou de 72 a 100%. Em um estudo de metanálise a proteção adquirida à vacinação para qualquer forma de TB foi em torno de 50%, sendo mais efetiva em idades mais jovens, reduzindo progressivamente com o passar dos anos.³

Considerando que para o controle da infecção pelo *M. tuberculosis* é imprescindível a integridade do sistema imunológico, especialmente da imunidade celular, após o surgimento da infecção pelo HIV, tem-se observado uma associação frequente entre as duas infecções, fazendo com que a epidemia de HIV/AIDS tenha uma importante relação na incidência de tuberculose. O diagnóstico de uma infecção muitas vezes está atrelado ao da outra, como por exemplo, uma primo-infecção pelo *M. tuberculosis* ou reativação de uma infecção latente, relacionada à imunodeficiência causada pelo HIV. Entre os indivíduos infectados pelo HIV em todas as faixas etárias, a TB tem sido causa morte de um terço e, deste total, a faixa etária de menores de 19 anos, de 2000 a 2011, foi responsável por 1,49% dos óbitos, com um total de 292 casos.¹⁰ No mesmo período, a mortalidade total de pacientes HIV positivos entre 0 e 19 anos de idade, somou 1.574 casos,¹¹ logo, houve associação da coinfeção HIV/TB nesta faixa etária, em cerca de 18,5% dos pacientes que evoluíram para óbito. Em 2019, os dados preliminares mostram que 76,1% dos casos novos de TB eram sabidamente soropositivos para o HIV e que 8,4% dos pacientes receberam o diagnóstico de infecção pelo HIV a partir a partir da confirmação de TB.¹²

Em 2018, estimativas apontavam para aproximadamente 37,9 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo das quais 1,7 milhões eram crianças abaixo de 15 anos de idade. Tem-se observado nos últimos anos uma redução na incidência da infecção pelo HIV nas crianças, em 2010, 280.000 crianças foram infectadas, número que passou para aproximadamente 160.000 em 2018, uma queda de cerca de 41%¹³. No Brasil, a taxa de detecção do HIV em crianças menores de 15 anos de idade passou de 13,1:100.000 habitantes em 2008 para 5,1:100.000 em 2018.¹⁴

Em crianças, a principal forma de transmissão do HIV é a vertical, da mãe para filho, podendo ocorrer em três momentos, durante a gestação, intraparto e pós-parto.¹⁵ A quase totalidade de casos de infecção pelo HIV na criança atualmente ocorre por transmissão vertical, por isso é fundamental o conhecimento da taxa de infecção em gestantes. No Brasil, pelos últimos dados do Ministério da Saúde, a taxa é de 2,8 gestantes a cada mil nascidos vivos, sendo o Rio Grande do Sul e Santa Catarina os estados brasileiros com maior taxa; 9,2 e 6,1/mil nascidos vivos, respectivamente.¹⁴

Considerando que a incidência tanto de tuberculose quanto de infecção pelo HIV no Estado de Santa Catarina é superior à média nacional e que o risco de coinfeção TB/HIV é elevado, o presente estudo tem por objetivo investigar a cobertura vacinal com BCG em crianças e adolescentes que vivem com HIV, assim como a presença de cicatriz vacinal e história pregressa de tuberculose ou de contato com a doença.

METODOLOGIA

Delineamento e local do estudo

Realizou-se um estudo descritivo, com avaliação da imunização com BCG, presença de cicatriz vacinal e história pregressa ou de contato com TB.

Os dados foram obtidos durante as consultas de rotina e de registros de arquivo hospitalar, no Serviço de Assistência Especializada (SAE) e Hospital-Dia (HD) para crianças e adolescentes com Infecção pelo HIV/Aids, do Serviço de Infectologia e Imunologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Este serviço é de referência para o Estado de Santa Catarina para atendimentos de crianças e adolescentes com investigação de tuberculose e que vivem com HIV/Aids. O período de consultas analisado foi entre 01 de janeiro a 30 de novembro de 2019.

Crítérios de elegibilidade (inclusão)

Pacientes entre zero e 15 anos de idade, comprovadamente infectados pelo HIV, cujos pais/responsáveis legais e o próprio paciente, quando com idade igual ou superior a 14 anos, concordaram em participar do estudo.

Crítérios de exclusão

Pacientes expostos ao HIV, porém não infectados ou com estado infeccioso ainda não definido; recusa em participar da pesquisa do próprio paciente, quando maior de 14 anos de vida, ou familiar; ausência de caderneta vacinal; ausência de questionário preenchido pelo pesquisador e abandono do seguimento ambulatorial.

Coleta dos dados

Durante as consultas de rotina de seguimento da infecção pelo HIV/Aids, que ocorrem geralmente em intervalos de três a seis meses, obteve-se junto aos pais ou responsáveis legais pelo paciente e pelo próprio adolescente, quando com idade igual ou superior a 14 anos, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou termo de assentimento (TA) para participação na pesquisa.

A coleta de informações constou em dados de identificação como número de registro no prontuário médico do serviço, sexo, naturalidade, procedência e idade em anos. Os pacientes foram agrupados por faixas etárias em menores de 1 ano, entre 1 e 4 anos, de 5 a 9 anos, 10 a 14 e maiores de 14 anos de idade, seguindo a divisão etária de tuberculose preconizada no Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde.

Obteve-se fotocópia da carteira de vacinação para checagem e comprovação da história vacinal do paciente. Nos casos em que a caderneta se apresentava incompleta, não somente para BCG, motivo do estudo, como também para outras vacinas, foi entregue receituário específico para que o esquema vacinal fosse completado, com encaminhamento ao Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do HIJG ou Unidades Básicas de Saúde.

O esquema de vacinação com BCG foi considerado completo na presença de comprovação em caderneta de uma dose da vacina ou presença de cicatriz vacinal observada no exame físico. Foi questionado sobre história de revacinação, mesmo que não mais recomendada pelo Ministério da Saúde, mas que poderia ter sido indicada para os pacientes de mais idade.

Investigou-se a história pregressa de tuberculose doença e, em caso positivo, de suas características, assim como história de contato com alguma pessoa com tuberculose e, em caso de contato positivo, se realizou investigação com teste tuberculínico.

Análise de dados

Os dados obtidos foram registrados em uma planilha padronizada (originada do programa Excel, Microsoft Corp., Redmond, WA). (Apêndice 1)

A análise constou de estudo de variabilidade com medidas como média, moda, mediana e comparação de proporções e frequência.

Aspectos éticos

Antes do início do estudo o Projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do HJG, parecer nº de 2.816.428 (Anexo 1).

RESULTADOS

De cerca de 120 crianças e adolescentes com infecção comprovada pelo HIV que acompanham no serviço, 42 foram elegíveis para participar do estudo, sendo 24 (57,1%) do sexo masculino e 18 (42,9%) feminino.

A média de idade dos pacientes foi de 9,1 anos, com mediana em 10,5 e moda de 14 anos e a divisão por faixas etárias demonstrou que 21 pacientes (50,0%) tinham entre 10 a 14 anos de idade, 12 (28,5%) de 5 a 9; 5 (11,9%) de 1 a 4; 2 (4,8%) eram menores de 1 ano de idade e também 2 (4,8%) tinham mais de 14 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária e sexo no estudo de vacinação com BCG, presença de cicatriz vacinal e história de tuberculose em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2020.

Faixa etária (anos)	Sexo				Total	
	M		F		N	% ^b
	N	% ^a	N	% ^a		
< 1	2	100,0	0	0,0	2	4,8
1 – 4	4	80,0	1	20,0	5	11,9
5 – 9	6	50,0	6	50,0	12	28,5
10 – 14	11	52,4	10	47,6	21	50,0
> 14	1	50,0	1	50,0	2	4,8
Total	24	57,1	18	42,9	42	100,0

^a Porcentagem em relação ao total por faixa etária

^b Porcentagem em relação ao total de casos

Quanto à vacinação com BCG, todos os 42 pacientes tinham confirmação na caderneta de terem recebido a vacina, sendo que em 38 (98,4%) foi observada cicatriz vacinal característica. Os 4 pacientes que não apresentavam cicatriz do BCG tinham idade ≥ 12 anos, 2 com 14 anos, 1 com 13 e 1 com 12 anos de idade. Nenhum paciente teve história de TB doença e 2 (4,8%) apresentaram história de contato com TB, os dois entre 10 e 14 anos de idade e ambos com teste tuberculínico não reator ($<5\text{mm}$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com comprovação de vacinação com BCG, presença de cicatriz vacinal, história e contato com tuberculose, em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2020.

Variável	Sim		Não	
	N	% ^a	N	% ^a
Vacinação BCG	42	100,0	0	0,0
Cicatriz Vacinal	38	90,5	4	9,5
TB Doença	0	0,0	42	100,0
Contato com TB	2	4,8	40	95,2

^a Porcentagem em relação ao total de casos
Total de casos = 42

DISCUSSÃO

Observou-se no presente estudo uma maior proporção de crianças do sexo masculino. Os registros nacionais do boletim epidemiológico de HIV/AIDS do Ministério da Saúde de 2019 demonstram uma proporção de 1:1 entre os sexos na faixa etária inferior a 15 anos de idade, subindo para 2:1 após essa faixa etária, com predomínio do sexo masculino.¹⁴

Quanto às faixas etárias o subgrupo de 10 a 14 anos de idade foi responsável por 50% da amostra, seguido pelo subgrupo de 5 a 9 anos com 28,5%. Este dado provavelmente reflete uma redução na taxa de transmissão vertical do HIV, com um número cada vez menor de crianças infectadas em menores faixas etárias

A história de contato de uma pessoa próxima com diagnóstico tuberculose foi observada em cerca de 5% dos pacientes, todos com teste tuberculínico não reator. Não foi encontrada história positiva de infecção ou tratamento para tuberculose na presente amostra, tal dado está de acordo com a situação nacional em que a faixa etária até 15 anos se mostra com incidência baixa de TB sendo responsável por cerca de 0,7% dos casos de TB diagnosticados em pessoas que vivem com HIV em uso de TARV.¹⁴ Vale ressaltar entretanto, que a tuberculose na criança frequentemente tem apresentação assintomática, havendo muitas vezes dificuldades na confirmação diagnóstica.¹⁶

Quanto à vacinação, a cicatriz característica do BCG foi demonstrada em 90% dos pacientes e comprovação documental do recebimento da vacina em 100%. Este dado reflete positivamente a qualidade da cobertura vacinal nos serviços de atendimento neonatal na região do estudo.

Estudos demonstram uma ausência de cicatriz vacinal pós BCG em torno de 17 a 25%, sendo que a presente série evidenciou 10%, contudo, é comprovado que a presença da cicatriz não configura necessariamente imunidade, ou seja, eficácia da vacina, e sua ausência não significa que a proteção não fora adquirida. A cicatriz está associada ao ato vacinal, podendo-se confirmar a aplicação da vacina, mas não a soro-conversão. Quando ocorre ausência de cicatriz do BCG, somente um teste tuberculínico reator ou outras provas mais específicas confirmariam uma resposta imunológica adequada.³

Considerando-se que a maioria dos pacientes do presente estudo recebeu o BCG há mais de cinco anos e metade há mais de 10 anos, provavelmente muitos deles não haviam iniciado o uso precoce de terapia antirretroviral (TARV), uma vez que pelas orientações do Ministério da Saúde na época, o início da TARV era preconizado somente mediante critérios clínicos, imunológicos e virológicos. Por isso, existe a possibilidade do teste tuberculínico ser não reator nos pacientes que apresentavam alterações imunológicas de níveis variados.

Um estudo realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo evidenciou um gasto anual estimado em acompanhamento ambulatorial de pacientes com infecção pelo HIV em torno de R\$ 6.047,28 ao ano para crianças com quadros graves e de R\$ 3.714,45 em quadros leves e moderados. O mesmo estudo estimou um custo médio de internação de uma criança com infecção pelo HIV grave em R\$ 19.353,34 e R\$ 18.823,16 para doença leve e moderada.¹⁷ Mesmo que a coinfeção TB/HIV apresente baixa incidência na faixa

etária pediátrica, a vacinação com BCG poderia possibilitar a prevenção de casos graves de tuberculose, levando a uma economia de recursos aos cofres públicos, os quais poderiam ser disponibilizados para medidas de prevenção e promoção da saúde.

Como a vacina BCG é administrada ao nascimento, o serviço de acompanhamento de crianças e adolescentes com infecção pelo HIV/Aids não tem qualquer atuação na recomendação desta vacina, diferentemente dos demais imunobiológicos indicados, cujo seguimento é crucial para a manutenção de um calendário vacinal completo.

Para este grupo de pacientes talvez fosse importante uma melhor avaliação da imunidade à tuberculose, realização de teste tuberculínico ou outras provas laboratoriais que avaliem com mais fidedignidade a resposta à vacina.

Quanto às limitações do presente estudo, é possível citar a restrita literatura sobre a coinfeção HIV/TB na faixa pediátrica, a não disponibilidade e dificuldade na realização de testes para investigação da imunidade para TB, a falta de estudos que analisem a efetividade da vacina BCG na população pediátrica que vive com HIV, a não obtenção de dados virológicos e imunológicos dos pacientes, entre outros.

Os estudos de cobertura vacinal, resposta imunológica às vacinas e duração da proteção para crianças e adolescentes que vivem com HIV devem prosseguir, com o objetivo de garantir uma saúde adequada a estes pacientes e uma qualidade de vida cada vez melhor.

CONCLUSÃO

As crianças e adolescentes com infecção pelo HIV acompanhadas no SAE/HD do HIJG foram todas vacinadas com BCG ao nascimento, sendo que apenas 4 não apresentaram cicatriz vacinal.

Não houve casos de tuberculose prévia no grupo estudado e dois pacientes tiveram história de contato com pessoas com a doença.

REFERÊNCIAS

1. Hanekom WA, Hawn TR, Ginsberg AM. Tuberculosis Vaccines: treatment and infection control. In: Plotkin, Stanley A. *et al.* Plotkin's vaccines. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1-1638.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.
3. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:S45-55.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Nota informativa N° 10/2019 CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.
5. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children. *Clin. Infect. Dis (New York)*. 2006;42:548-58.
6. Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis (Europa)*. 2009;13:1331-44.
7. Brien KLO, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, McBrien M, et al. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics*. 1995; 95:414-18.
8. American Academy of Pediatrics. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.
10. Lima MS, Melo FRM, Heukelbach J, Alencar CH, Boigny RN, Júnior ANR. Mortality related to tuberculosis-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011: epidemiological patterns and time trends. *Cad. Saúde Pública (Rio J)*. 2016;32:e00026715-26.
11. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2013. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013
12. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico Tuberculose 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.
13. ESTATÍSTICAS: UNAIDS Brasil [internet]. Brasil; 2019. [Acesso em: 20 abr. 2020]. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticasBrasil>, Ministério da Saúde.
14. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2019. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.
15. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.
16. Cano APG, Romaneli MTN, Pereira RM, Tresoldi AT. Tuberculose em pacientes pediátricos: como tem sido feito o diagnóstico?. *Rev Paul Pediatr (São Paulo)*. 2017;35:165-70.
17. Marques HHS, Couttolenc BF, Latorre MRDO, Aquino MZ, Aveiro MIG, Pluciennik AMA. Custos da atenção à saúde das crianças expostas ou infectadas por HIV/AIDS atendidas em um hospital universitário. *Cad. Saúde Pública (Rio J)*. 2007;23:S402-13.